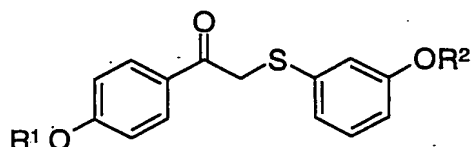


Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen

Beschreibung

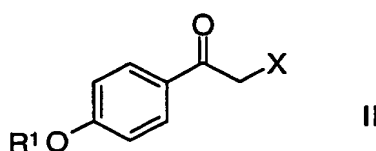
- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen der allgemeinen Formel I



- 10 in der die Substituenten R^1 und R^2 unabhängig voneinander für C_1 - C_6 -Alkyl, SiR^3_3 , wobei der Substituent R^3 für einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht, oder einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest stehen.

- 15 Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenverbindungen bei der Synthese von pharmazeutisch aktiven Substanzen; 1-(4-Methoxyphenyl)-2-[3-methoxyphenyl]-thio]ethanon (R^1, R^2 = Methyl) ist ein Baustein zur Herstellung des Anti-Osteoporose-Wirkstoffs Raloxifen.

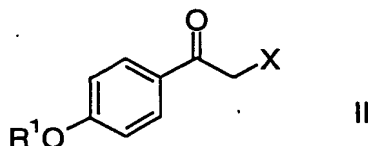
- 20 Verschiedene Methoden zur Herstellung von Acetophenonen der allgemeinen Formel I sind bekannt. Ausgangsverbindungen sind in den meisten Fällen die Acetophenone der allgemeinen Formel II



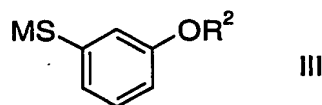
- 25 in der der Substituent X für Chlor oder Brom steht und der Substituent R^1 die oben angegebene Bedeutung hat. Diese Verbindungen werden mit einem Thiol umgesetzt
- in einem Zweiphasensystem aus Essigsäureethylester und Kalilauge (WO 02/42261)
 - 30 - in einem Ethanol/Wasser/Essigsäureethylester-Gemisch mit Kaliumhydroxid (Tetrahedron Letters 40 (1999) 2909)
 - in Ethanol mit Kalilauge (US 4,133,814)
 - in einem Ethanol/Wasser-Gemisch mit Kalilauge (US 4,418,068).
- 35 Die Ausbeute für das besonders gesuchte 1-(4-Methoxyphenyl)-2-[3-methoxyphenyl]-thio]ethanon beträgt nach diesen Methoden maximal 86 %. Es bestand daher ein Be-

dürfnis ein Verfahren bereit zu stellen, das eine höhere Ausbeute an Wertprodukt ermöglicht.

5 Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, indem man Acetophenone der allgemeinen Formel II



10 in der der Substituent X für Cl oder Br steht und der Substituent R¹ für C₁-C₆-Alkyl, SiR³, wobei der Substituent R³ für einen C₁-C₆-Alkylrest steht, oder einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest steht, mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III



15 in der M für ein Alkalimetall steht, in Methanol umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren dient zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, bevorzugt von 1-(4-Methoxyphenyl)- 2-[3-methoxyphenyl]thio-

20

Als eine Ausgangsverbindung dienen Chlor- oder Bromacetophenone der allgemeinen Formel II, in der der Substituent R¹ für C₁-C₆-Alkyl wie Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Butyl oder iso-Butyl, Phenyl oder Benzyl steht, wobei die Phenyl- und Benzylreste unter den Reaktionsbedingungen inerte Substituenten wie zum Beispiel Halogen oder Oxyalkyl

25 tragen können, oder R¹ für Tri(C₁-C₆)alkylsilylgruppen wie bevorzugt Trimethylsilyl steht. Bevorzugt werden für R¹ kurzkettige Alkylreste, insbesondere Methyl. Diese Verbindungen sind in an sich bekannter Weise zugänglich, beispielsweise durch Umsetzung der Acetophenone mit Sulfurylchlorid (US 5,710,341) oder mit Brom (Chem. Ber. 1953, 86, 1556).

30

Die Acetophenone der allgemeinen Formel II werden mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III umgesetzt, in der der Substituent R² für C₁-C₆-Alkyl wie Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Butyl oder iso-Butyl, Phenyl oder Benzyl steht, wobei die Phenyl- und Benzylreste unter den Reaktionsbedingungen inerte Substituenten wie zum Beispiel

35 Halogen oder Oxyalkyl tragen können, oder der Substituent R² für Tri(C₁-C₆)alkylsilylgruppen wie bevorzugt Trimethylsilyl steht. Bevorzugt werden für R² kurzkettige Alkylreste, insbesondere Methyl.

Das Thiolatkation M steht für Alkalimetalle wie Lithium, Natrium und Kalium.

Die Thiolate können durch Deprotonierung der entsprechenden Thiole hergestellt werden. Dazu werden die Thiole mit einer Base, deren Basenstärke zur Deprotonierung des Thiols ausreichend ist, umgesetzt. Dies kann in einer gesonderten Reaktion unter Isolierung des Thiolats geschehen, bevorzugt ist jedoch eine in situ-Herstellung des Thiolats und anschließende Umsetzung zu Acetophenonen der allgemeinen Formel I. Bevorzugt für die in situ Herstellung der Thiolate sind als Basen Alkalimetallhydroxide wie Kaliumhydroxid und Natriumhydroxid, Hydride wie Lithiumhydrid und Natriumhydrid, Amide wie Lithium-, Natrium- und Kaliumamid und Alkoholate wie Natrium- und Kaliummethylat. Natriummethylat ist besonders bevorzugt.

Die Umsetzung der Chlor- oder Bromacetophenone der allgemeinen Formel II mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III läuft in Methanol ab. Das Methanol kann auch geringe Mengen weiterer polarer Lösungsmittel wie Wasser, jedoch bevorzugt nicht mehr als 5 Gew.% davon enthalten.

Die molaren Verhältnisse der Ausgangsverbindungen betragen im allgemeinen 0,8 bis 2,0 mol Thiolat der allgemeinen Formel III pro Mol der Chlor- oder Bromacetophenon der allgemeinen Formel II, bevorzugt 0,90 bis 1,05 mol pro Mol.

Die Umsetzung kann beispielsweise in einem Rührkessel vorgenommen werden. Bevorzugt wird das Chlor- oder Bromacetophenon der allgemeinen Formel II in Methanol vorgelegt.

Die Menge an Methanol beträgt im Allgemeinen 100 – 1000 g, bezogen auf 100 g des eingesetzten Acetophenons der allgemeinen Formel II, bevorzugt 150 – 200 g. Bevorzugt dosiert man dazu das Thiolat der allgemeinen Formel III in Methanol, wobei auf 100 g eingesetztes Thiophenol 100 – 1000 g Methanol, bevorzugt 150 – 200 g eingesetzt werden.

Die Reaktion kann bei Normaldruck und einer Temperatur von bevorzugt 0 bis 50°C durchgeführt werden. Das Ende der Reaktion kann beispielsweise gaschromatographisch festgestellt werden.

Die gesuchten Wertprodukte der allgemeinen Formel I sind in Methanol nur schlecht löslich und fallen daher bei der Umsetzung als Feststoff an. Sie können in einfacher Weise durch Filtration isoliert werden. Das in der Umsetzung gebildete und ausgefallene Alkalimetallchlorid bzw. -bromid kann leicht durch Waschen mit Wasser entfernt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I in hoher Ausbeute und ist darüber hinaus in verfahrenstechnisch einfacher Weise durchzuführen.

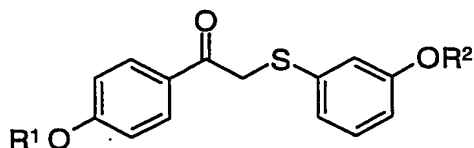
5 Beispiel 1

Herstellung von 1-(4-Methoxyphenyl)- 2-[3-methoxyphenyl]thio]ethanon

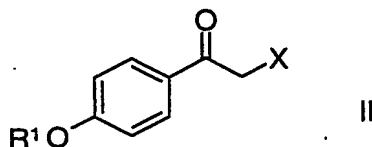
- 216 g (1,54 mol) 3-Methoxythiophenol wurden in einer 2l-Rührapparatur in 253 g (320 ml) Methanol vorgelegt. Bei einer Temperatur von maximal 35°C wurden 275 g (1,51 mol) einer 30%igen methanolischen Natriummethylatlösung zugetropft. Im Anschluss wurden weitere 127 g (160 ml) Methanol zum Ansatz gegeben.
- 10 Zu 285 g (1,54 mol) Chlormethoxyacetophenon in 494 g (624 ml) Methanol in einem 5l-Rührkolben wurde die oben beschriebene 3-Methoxythiophenolat-Lösung bei maximal 35°C getropft. Der Ansatz wurde 10 Minuten bei Eigentemperatur und danach 1 h bei
- 15 0°C gerührt. Das Kristallisat wurde abgesaugt, mit 1,5 l Wasser salzfrei gewaschen und mit 928 ml Methanol nachgewaschen. Das farblose Produkt wurde im Vakuum bei 30°C getrocknet.
- Ausbeute: 424 g (1,47 mol): 97,4 % mit einer Reinheit von 99,3 % (GC-Flächen-%)

Patentansprüche

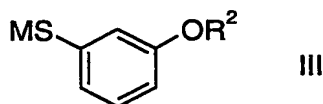
1. Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen der allgemeinen Formel I



in der die Substituenten R^1 und R^2 unabhängig voneinander für C_1 - C_6 -Alkyl, SiR^3_3 , wobei der Substituent R^3 für einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht, oder einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man Acetophenone der allgemeinen Formel II



in der der Substituent X für Cl oder Br steht, mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III



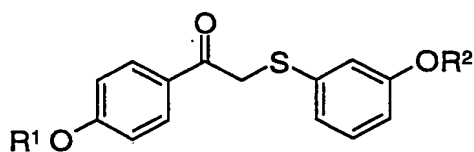
in der M für ein Alkalimetall steht, in Methanol umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1; dadurch gekennzeichnet, dass man 1-(4-Methoxyphenyl)-2-[3-methoxyphenyl]thio]ethanon herstellt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass M für Natrium steht.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Thiolat der allgemeinen Formel III durch Umsetzung des entsprechenden Thiols mit Natriummethylat herstellt.

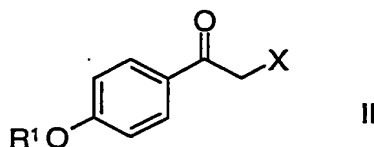
Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen

Zusammenfassung

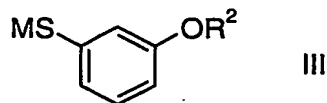
- 5 Verfahren zur Herstellung von α -(3-Arylthio)-acetophenonen der allgemeinen Formel I



- 10 in der die Substituenten R^1 und R^2 unabhängig voneinander für C_1 - C_6 -Alkyl, SiR^3_3 , wobei der Substituent R^3 für einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht, oder einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man Acetophenone der allgemeinen Formel II



- 15 in der der Substituent X für Cl oder Br steht, mit einem Thiolat der allgemeinen Formel III



- 20 in der M für ein Alkalimetall steht, in Methanol umgesetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C319/14 C07C323/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 133 814 A (C.D. JONES, ET AL.) 9 January 1979 (1979-01-09) cited in the application column 17, line 22 - line 42 -----	1-4
A	N.E. MACKENZIE, ET AL.: "New dyes based on 3-aryl-benzo- and -naphtho-1,4-thiazines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 12, December 1980 (1980-12), pages 2923-2932, XP002319221 ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, LETCHWORTH, GB page 2928, right-hand column, last paragraph -----	1-4



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2005

Date of mailing of the international search report

11/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 2004/011521

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4133814	A	09-01-1979	
		AR 222959 A1	15-07-1981
		AR 222796 A1	30-06-1981
		AR 215930 A1	15-11-1979
		AT 357520 B	10-07-1980
		AT 800876 A	15-12-1979
		AU 505360 B2	15-11-1979
		AU 1900576 A	04-05-1978
		BE 847719 A1	28-04-1977
		BG 27553 A3	12-11-1979
		BG 28065 A4	25-02-1980
		CA 1090795 A1	02-12-1980
		CH 635582 A5	15-04-1983
		CH 634316 A5	31-01-1983
		CH 635336 A5	31-03-1983
		CS 205046 B2	30-04-1981
		CS 205047 B2	30-04-1981
		DD 127461 A5	28-09-1977
		DE 2647907 A1	12-05-1977
		DK 265885 A	13-06-1985
		DK 484876 A ,B,	29-04-1977
		ES 452694 A1	16-11-1977
		ES 452695 A1	16-11-1977
		FR 2329271 A1	27-05-1977
		GB 1570610 A	02-07-1980
		GR 61776 A1	16-01-1979
		HU 179012 B	28-08-1982
		IE 44392 B1	18-11-1981
		IL 50773 A	31-03-1980
		JP 1335739 C	11-09-1986
		JP 52053851 A	30-04-1977
		JP 61000343 B	08-01-1986
		MX 4584 E	25-06-1982
		NL 7611975 A	02-05-1977
		NZ 182429 A	13-11-1978
		PH 14219 A	02-04-1981
		PL 193308 A1	28-03-1978
		PL 114190 B1	31-01-1981
		PT 65755 A ,B	01-11-1976
		RO 70769 A1	26-10-1982
		SE 426945 B	21-02-1983
		SE 7611955 A	29-04-1977
		SU 764610 A3	15-09-1980
		SU 701539 A3	30-11-1979
		YU 262076 A1	21-01-1983
		ZA 7606440 A	28-06-1978

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C319/14 C07C323/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 133 814 A (C.D. JONES, ET AL.) 9. Januar 1979 (1979-01-09) in der Anmeldung erwähnt Spalte 17, Zeile 22 - Zeile 42 -----	1-4
A	N.E. MACKENZIE, ET AL.: "New dyes based on 3-aryl-benzo- and -naphtho-1,4-thiazines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, Nr. 12, Dezember 1980 (1980-12), Seiten 2923-2932, XP002319221 ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, LETCHWORTH, GB Seite 2928, rechte Spalte, letzter Absatz -----	1-4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Februar 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/03/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011521

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4133814	A	09-01-1979	AR 222959 A1 15-07-1981
			AR 222796 A1 30-06-1981
			AR 215930 A1 15-11-1979
			AT 357520 B 10-07-1980
			AT 800876 A 15-12-1979
			AU 505360 B2 15-11-1979
			AU 1900576 A 04-05-1978
			BE 847719 A1 28-04-1977
			BG 27553 A3 12-11-1979
			BG 28065 A4 25-02-1980
			CA 1090795 A1 02-12-1980
			CH 635582 A5 15-04-1983
			CH 634316 A5 31-01-1983
			CH 635336 A5 31-03-1983
			CS 205046 B2 30-04-1981
			CS 205047 B2 30-04-1981
			DD 127461 A5 28-09-1977
			DE 2647907 A1 12-05-1977
			DK 265885 A 13-06-1985
			DK 484876 A ,B, 29-04-1977
			ES 452694 A1 16-11-1977
			ES 452695 A1 16-11-1977
			FR 2329271 A1 27-05-1977
			GB 1570610 A 02-07-1980
			GR 61776 A1 16-01-1979
			HU 179012 B 28-08-1982
			IE 44392 B1 18-11-1981
			IL 50773 A 31-03-1980
			JP 1335739 C 11-09-1986
			JP 52053851 A 30-04-1977
			JP 61000343 B 08-01-1986
			MX 4584 E 25-06-1982
			NL 7611975 A 02-05-1977
			NZ 182429 A 13-11-1978
			PH 14219 A 02-04-1981
			PL 193308 A1 28-03-1978
			PL 114190 B1 31-01-1981
			PT 65755 A ,B 01-11-1976
			RO 70769 A1 26-10-1982
			SE 426945 B 21-02-1983
			SE 7611955 A 29-04-1977
			SU 764610 A3 15-09-1980
			SU 701539 A3 30-11-1979
			YU 262076 A1 21-01-1983
			ZA 7606440 A 28-06-1978